

がん治療を受ける高齢患者に適した セルフエクササイズの前向き研究 ～日本初の老年腫瘍科の取り組み

(研究助成金 50万円)

国立病院機構 九州がんセンター 老年腫瘍科 科長
(国立病院機構 九州がんセンター 消化管・腫瘍内科 (併任))
西 嶋 智 洋

[2009年 熊本大学医学部卒]

〔研究応募書〕

研究目的

高齢がん患者は、がんに加えて、身体機能低下、認知障害、低栄養、抑うつ、併存疾患、多剤併用などの問題を抱える頻度が高い。その程度には個人差があり、患者ごとのがん治療の副作用や合併症の危険性、そして予備能力（どの程度の心身のストレスに耐えられるか）が大きく異なる。個々の総合的な健康状態を、多面的に評価し、一人一人に最適な個別化医療を選択し、そして評価によって明らかになった問題を改善するために多職種で支援する高齢者総合的機能評価（CGA: Comprehensive Geriatric Assessment）が、国内外のガイドラインで推奨されている。

このようなCGAを実施するため、申請者（老年腫瘍学の専門医）は老年腫瘍科を2018年に本邦で始めて開設し、年間300名程度の高齢がん患者を診療している。CGAで明らかになる問題点として多いのが、歩行機能低下、転倒歴、サルコペニア、がん悪液質である。これらを改善する為に、運動介入が重要である。運動療法は、がん患者において、上記の問題点の改善のみならず、倦怠感・抑うつ・不安症状の軽減、睡眠や健康関連QOLの改善につながる事が示されている。さらに、がんの再発低下や進行抑制の効果があることも報告されている。高齢者はがん治療によって、延命と同程度がそれ以上に日常生活の自立の維持やQOLを保つことを望んでいることが多い。この価値観の観点からも、運動療法をがん治療と一緒にやっていくことが重要である。

現在、保険診療では入院中はがん患者にリハビリを算定できるが、外来ではリハビリを実施できない。また、入院中のリハビリもマンパワーにより、1日20分程度そして平日にしか実施されていないことが多い。このため、入院中もそして外来でがん治療継続する際にも、患者が自分自身で行えるセルフエクササイズが必要であ

る。申請者は、米国スポーツ医学会そして日本臨床運動療法学会の運動療法普及活動「Exercise is Medicine」を参考にして、高齢がん患者に適したセルフエクササイズを作成した。このプログラムは、椅子を使った下肢運動による筋力トレーニングとウォーキングによる有酸素運動で構成している。持続可能性を高めるため、入院中でも自宅でも安全にできるシンプルな運動を用い、さらに一人ひとりの体力そしてその日の体調に応じて運動強度を調整できるようにした。

本研究では、老年腫瘍科でCGAを行った患者を対象に、このセルフエクササイズを指導し、病棟で看護師と協同して運動を実施し、習慣化する取り組みのfeasibility（実施可能性）を検証する。この結果により、エビデンスに基づいたセルフエクササイズがより多くの高齢者のがん治療に併用され、治療アウトカムや生活機能・QOLの維持・向上につながることを目指す。

研究実施計画の概要

- ・研究デザイン：前向き観察研究
- ・対象：老年腫瘍科において、CGA（高齢者総合的機能評価）を受け、セルフエクササイズを指導され、腫瘍内科病棟にて抗がん剤治療を受けた高齢がん患者。年間30例程度の登録を予定。
- ・CGA：老年腫瘍科では、国際的な基準にそって、標準化されたツールを用いて①日常生活動作 ②身体機能 ③栄養状態 ④認知機能 ⑤精神状態 ⑥内服薬 ⑦併存疾患 ⑧社会的支援を評価する。身体機能に関しては、バランス、4m歩行速度、下肢筋力から構成されるShort Physical Performance Battery (SPPB) やTimed Up & Go Testを行う。サルコペニア評価には、生体電気インピーダンス法 (BIA) により骨格筋量測定を行う。CGA結果に基づいて患者の予備能力を3つのカテゴリ (Fit / Pre-Frail / Frail) に分類する。
- ・評価項目：主要項目は、患者評価による運動プログラムの実施可能性。実装科学で使用されるアウトカム評価方法、Acceptability of Intervention Measure (AIM) と Feasibility of Intervention Measure (FIM) を用いる [Weiner. Implementation Science (2017) 12:108]。このAIMとFIMを退院前に対象患者で測定する。副次項目は、入院中に実施した運動の種類と強度、そして頻度。これは、患者記入式のセルフエクササイズの実施記録を基に評価する。
- ・解析方法：FIM / AIMアウトカムそしてCGAのデータは、記述統計を用いて平均や標準偏差などを明らかにする。次に、FIM / AIMアウトカムとCGAに基づく予備能力3つのカテゴリ (Fit / Pre-Frail / Frail) との関係性を t 検定やPearsonのカイ2乗検定を用いて検討する。さらに、共変量の調整のために多変量解析を行う。ソフトウェアStata17 (StataCorp社) を用いて、各種解析を行う。
- ・データの取り扱い：被験者のデータはすべて連結可能匿名化の上、個人識別情報とは切り離された状態で取り扱う。対応表は厳重に管理する。
- ・倫理的配慮：「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、倫理委員会に諮り、承認後に本研究を実施する。

I 緒言

生理的そして病的老化の個人差は大きい。老化は、一人ひとりの心身へのストレスに耐える力、予備力の低下「Frailty」を引き起こす。高齢者では、過少もしくは過剰治療とならないように、Frailtyの評価に基づいた、個別化したがん治療が重要である。高齢がん患者で最も妥当性の高いFrailtyの評価方法は、高齢者総合的機能評価（CGA）とされ、ASCO、NCCNなど国際的ガイドラインで推奨されている^{1, 2)}。CGAは①生活機能②認知・精神③身体的④社会的側面の4つのドメインを評価し、明らかになった問題点に対して多職種で介入し、心身の健康状態の維持・改善を目指す³⁾。サルコペニアは、加齢、がんや併存症、治療の影響などで「筋肉量の減少および筋力の低下」した状態である。近年、サルコペニアはがん治療の合併症・副作用や生存アウトカムに影響することが示されており、患者の治療の忍容性の一つの指標と考えられる⁴⁾。患者のアウトカムを改善する為には、Frailtyそしてサルコペニアで共通して問題となる身体機能低下への運動介入が重要である。しかし、Frailtyやサルコペニアを有する高齢がん患者に、実施可能性が高い、運動方法はまだ開発されていない。本研究では、高齢がん患者において広く普及できる運動介入として、Leg And Walking Self-exercise (LAWS) というセルフエクササイズの実施可能性を検討した。

II 研究方法

この研究のデザインは前向き観察研究。この研究の適格基準は①進行がんに罹患した患者、②九州がんセンター老年腫瘍科で治療開始前に高齢者総合的機能評価（CGA）を受けた患者、③九州がんセンター腫瘍内科で抗がん剤治療を入院で開始された患者、④老年腫瘍科におけるCGAで安全にセルフエクササイズが実施可能と判断された患者。上記の①から④のすべてに該当した患者を2021年11月から2022年11月の1年間登録した。

老年腫瘍科におけるCGA（高齢者総合的機能評価）では、下記の4つの主要な項目を評価した。1）医学的（併存疾患、内服薬など）、2）身体機能（日常生活機能や歩行機能など）、3）精神的（認知機能とここの状態）、4）社会的（社会的な環境や介護者などについて）。CGAに基づいてFrailtyの程度を、近年開発された10-item validated frailty index based on deficits in 10 domains (FI-CGA-10) という尺度を用いて評価した⁵⁾。FI-CGA-10は、Rockwood et al. が提唱した障害累積型モデル (deficit accumulation model) を用いて、CGAの主要な10ドメイン（認知、精神、視力・聴力、歩行、バランス、栄養、ADL、IADL、社会的支援、併存症）をそれぞれ3段階：0（問題なし）、0.5（軽度の問題）、1.0（重度の問題）で評価する。FI-CGA-10は、各ドメインの点数を足し合わせ、ドメインの総数である10で除して計算され、0-1.0の点数をとる。0点が最もFrailtyの程度が低く、1.0が最もFrailtyの程度が高い。Frailtyの程度を3段階：Fit（スコア=0-0.15）、Pre-Frail（スコア0.2-0.35）、Frail（スコア

= 0.4-1.0) に分類される。FI-CGA-10に基づく Frailty の程度は、既存の Frailty の指標である Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Clinical Frailty Scale ($r = 0.83$), CSHA rules-based frailty definition ($r = 0.67$), そして CSHA Function Score ($r = 0.77$) と有意な相関関係があり、さらに FI-CGA-10 の点数が高い程、身体機能や認知機能が悪く、併存症や内服薬が多いことも示されている⁵⁾。これらの結果から、FI-CGA-10 は構成概念妥当性 (construct validity) のあるツールである。

Leg And Walking Self-exercise (LAWS) は、老年腫瘍科で開発された下肢運動とウォーキングから構成されるセルフエクササイズである。LAWS プログラムでは、米国スポーツ医学会そして日本臨床運動療法学会の運動療法普及活動「Exercise is Medicine」によって推奨されているレジスタンス運動と有酸素運動をおこなう⁶⁾。下肢運動の具体的な方法は、Nutrition and Exercise Treatment for Advanced Cancer (NEXTAC) という研究で行われた 5 種類の運動の内、3 種類を採用した。具体的には、①立ち上がり運動、②踵上げ運動、③膝曲げ伸ばし運動である⁷⁾。これらの運動は自重で実施する。各運動は 1 セットあたり 10 回で行う。運動強度として 3 つのレベルを設定した；レベル 1 = 3 種類の運動を 10 回ずつ (1 セット)、レベル 2 = 3 種類の運動を 20 回ずつ (2 セット)、レベル 3 = 3 種類の運動を 30 回ずつ (3 セット)。ウォーキングに関しても、同様に 3 つの運動強度を設定した；レベル 1 = 10 分間のウォーキング、レベル 2 = 20 分間のウォーキング、レベル 3 = 30 分間のウォーキング。下肢運動そしてウォーキングの運動強度は、自覚的運動強度 (RPE: 0-10 のスケールで、数字が大きいほど強度が強い) を用いて調整する⁸⁾。LAWS では、RPE が 3-4 になるように上記のレベル 1 から 3 の運動強度を選択し、可能な範囲で毎日下肢運動とウォーキングの両方を行うように指導する。

本研究では、老年腫瘍科の外来で CGA を受け、セルフエクササイズ可能と判断された患者そして家族 (同伴している場合) に、まず運動の重要性そして LAWS の説明を行った。その後、患者が抗がん剤治療を開始するため腫瘍内科病棟に入院した際に、再度担当看護師から LAWS の説明をおこない、運動の記録用紙を配布し、毎日実施状況を記載するように伝えた。担当看護師は、できる限り毎日運動記録を確認し、LAWS の実施そして記録を促した。患者が退院する際には、担当看護師は患者に LAWS を自宅でも実施すること、自宅でも運動の記録用紙の記載を継続することを伝え、初回の主治医外来受診時に運動の記録用紙を持参してもらった。本研究開始時に、本研究者が腫瘍内科の病棟看護師そして腫瘍内科の医師を対して、がん治療時の運動の重要性そして LAWS についてレクチャーを行った。

この研究のアウトカムは、LAWS プログラムのアドヒアランス (adherence) とした。アドヒアランスは、患者が記載した運動の記録用紙を用いて評価した。アドヒアランスは、LAWS プログラムをレベル 1 以上の強度で対象期間 (入院中もしくは自宅) の 50% 以上で実施できた患者の割合で評価した。このように定義したアドヒアランスを、下肢運動、ウォーキング、そしてその両方 (下肢運動とウォーキング) で測定した。LAWS の安全性は、LAWS に関係する有害事象の発生で評価した。実装科学で使用される評価方法である Acceptability of Intervention Measure (AIM) と Feasibility of Intervention

Measure (FIM) 尺度を用いて、LAWSプログラムの患者報告アウトカムを評価した⁹⁾。AIMとFIMはそれぞれ4つの質問からなり、各質問は1点（全くそう思わない）から5点（とてもそう思う）で回答され、点数が高いほど患者にとって受け入れ（AIM）が良好で、実施可能性（FIM）が高いと評価されていると解釈される。

Ⅲ 研究結果

2021年11月から2022年11月の1年間に、適格基準を満たした40人の患者がLAWSに参加した。年齢の平均値は78歳（70-85歳）で、68%は男性であった。最も頻度の高かったがん腫は大腸がんであった（48%）。入院後に抗がん剤治療として、36人（90%）は一次治療、4人（10%）は二次治療以降を開始した。詳細な患者背景は表1にまとめた。

表1 患者背景

患者背景	患者数 (n=40)	%
年齢, 歳		
70-74	10	25
75-79	14	35
80-85	14	35
85-90	2	5.0
性別		
男性	27	68
女性	13	33
パフォーマンス・ステータス (PS)		
0	15	38
1	22	55
2-3	3	7.5
がん腫		
大腸がん	19	48
胃・食道がん	16	40
その他	5	13
がんのステージ		
4 (転移性)	39	98
3 (局所進行)	1	2.5

CGAの結果をFI-CGA-10を用いてまとめたところ（表2）、この集団のFI-CGA-10スコアの平均値は0.25（標準偏差=0.14）であった。FI-CGA-10に基づき、Fit（スコア=0-0.15）の患者は11人（28%）、Pre-Frail（スコア0.2-0.35）の患者は21人（53%）、Frail（スコア=0.4-1.0）の患者は8人（20%）であった。主治医の判断によって、13人の患者にはLAWSに加えて入院中にリハビリが実施された。

表2 FI-CGA-10の結果

FI-CGA-10の項目	患者数 (n=40)		
	0 (問題なし)	0.5 (軽度の問題あり)	1.0 (重度の問題あり)
1. 認知機能, n (%)	29 (73)	8 (20)	3 (7.5)
2. 抑うつ, n (%)	32 (80)	3 (7.5)	5 (13)
3. 視力・聴力, n (%)	25 (63)	14 (35)	1 (2.5)
4. 歩行機能, n (%)	10 (25)	20 (50)	10 (25)
5. 転倒, n (%)	35 (88)	2 (5.0)	3 (7.5)
6. 栄養状態, n (%)	20 (50)	13 (33)	7 (18)
7. 基本的日常生活動作, n (%)	37 (93)	2 (5.0)	1 (2.5)
8. 手段的日常生活動作, n (%)	25 (63)	6 (15)	9 (23)
9. 社会的支援, n (%)	23 (58)	14 (35)	3 (7.5)
10. 併存症, n (%)	9 (23)	25 (63)	6 (15)
FI-CGA-10に基づく Frailty レベル	Fit (0 to < 0.2)	Pre-Frail (0.2-0.35)	Frail (>0.35)
Frailty レベル, n (%)	11 (28)	21 (53)	8 (20)

抗がん剤治療導入の入院中に、対象患者 (n=40) のうち1人の患者を除いてLAWSの下肢運動とウォーキングの両方を少なくとも一日以上実施した。1人の患者は下肢運動のみを入院中に実施した。2人の患者は入院中ががんが進行し全身状態が低下したため、退院前にLAWSを中止した。入院期間の平均は16日（標準偏差=11）であった。入院中に実践された一人当たりの下肢運動の平均は、2.8種類、23回/日、5.6日/週、自覚的運動強度（RPE）は3.0（低強度）であった。入院中に実践された一人当たりのウォーキングの平均は、19分/日、4.9日/週、自覚的運動強度（RPE）は3.0（低強度）であった。vのアドヒアランス（LAWSプログラムをレベル1以上の強度で対象期間の50%以上で実施できた患者の割合）は、下肢運動は75%、ウォーキングは65%であった。下肢運動とウォーキングの両方ともこの基準を満たした患者の割合は、63%であった（図1）。

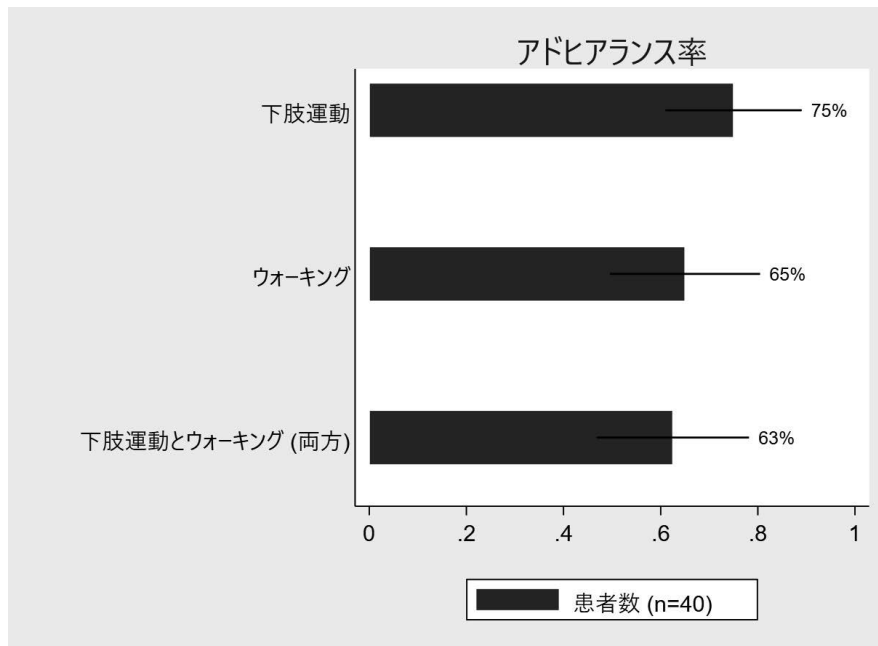


図1 入院中のLAWSプログラムのアドヒアランス

退院後に3人の患者は別の病院で治療継続となり、当院への外来通院がなかった。3人の患者は自宅での運動の記録用紙を外来受診時に持参しなかったが、聞き取りで運動を実施していなかった。退院後から初回外来受診までの期間の平均は11日（標準偏差 = 5.3）であった。自宅で実践された一人当たりの下肢運動の平均は、2.6種類、22回/日、5.9日/週、自覚的運動強度（RPE）は3.0（低強度）であった。入院中に実践された一人当たりのウォーキングの平均は、22分/日、5.4日/週、自覚的運動強度（RPE）は3.2（低強度）であった。自宅でのアドヒアランス（LAWSプログラムをレベル1以上の強度で対象期間の50%以上で実施できた患者の割合）は、下肢運動は80%、ウォーキングは80%であった。下肢運動とウォーキングの両方ともこの基準を満たした患者の割合は、71%であった。

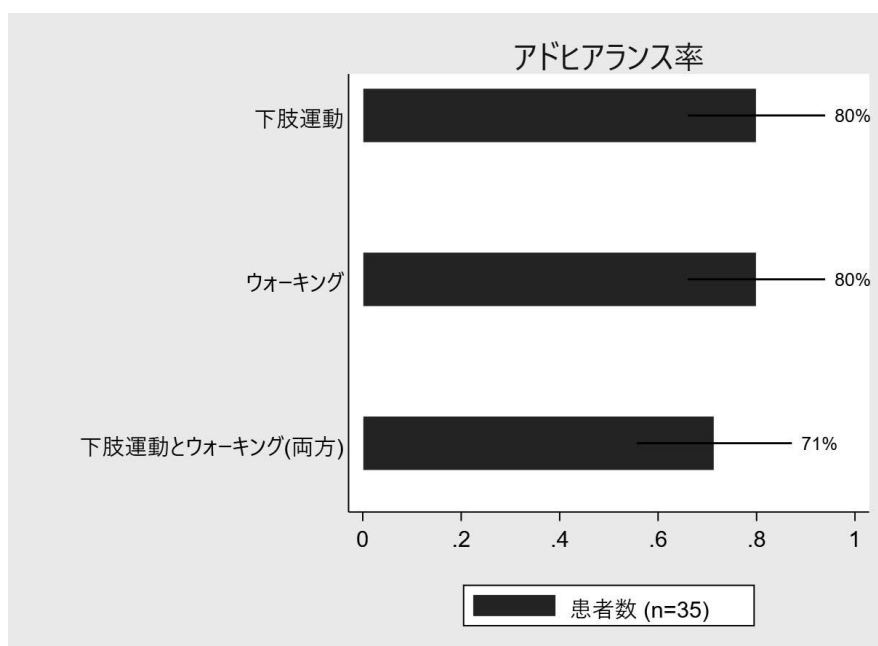


図2 自宅でのLAWSプログラムのアドヒアランス

Acceptability of Intervention Measure (AIM) と Feasibility of Intervention Measure (FIM) 尺度を用いて、LAWSを患者に評価してもらった(図3)。1人を除く39人から回答を得た。AIMそしてFIMの各項目の詳細な回答結果を図3にまとめた。5点満点のスケールで、平均値はAIMは4.2(標準偏差=0.7)、FIMは4.2(標準偏差=0.5)であり、良好な結果であった。

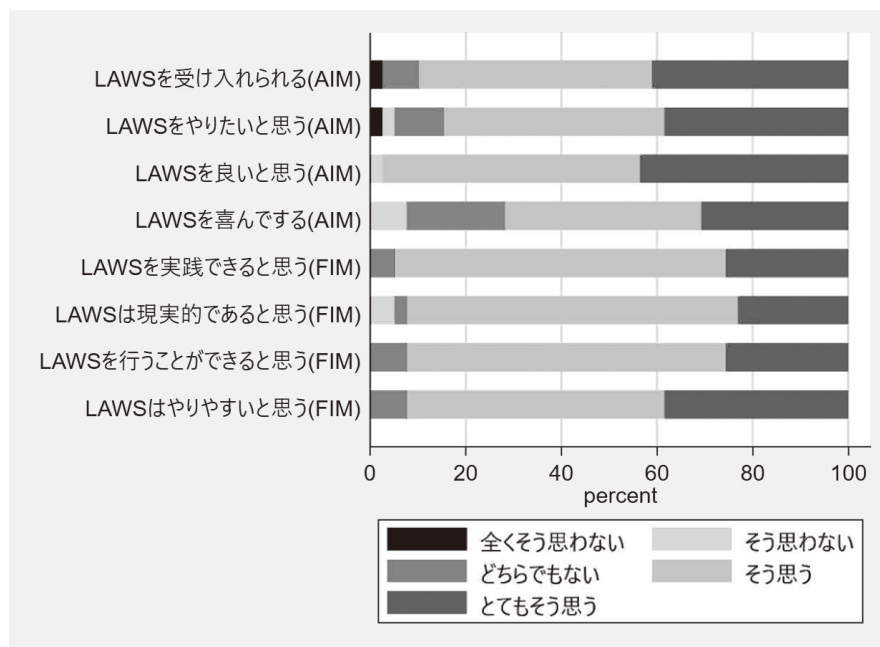


図3 AIMとFIMの結果

LAWSの安全性に関しては、LAWS実施中の転倒、LAWSに関連した新たな疼痛の出現など有害事象は認めなかった。LAWSを開始して、30日以内に死亡した患者はいなかった。

IV 考察

LAWSプログラムは、日常生活動作そして自立を維持するのに重要な下肢の運動機能そして有酸素運動能力に焦点を合わせ、下肢運動とウォーキングで構成した¹⁰⁾。運動強度として低強度を選択したのは、高齢がん患者の多くは治療開始前のCGAで身体機能低下を発症していることが多いためである^{11, 12)}。さらに、抗がん剤治療を受ける高齢者を対象とした自宅での運動に関する先行研究の多くにおいて、中等度の運動が指導されても実際に実施できたのは低強度の運動であったと報告されている^{13, 14)}。LAWSでは、低強度の下肢運動とウォーキングを毎日行うことで、高頻度運動による理論的な効果(ミトコンドリアの機能改善)や運動を習慣化することによる継続性を期待した^{15, 16)}。また、高齢がん患者の運動に関する研究でも毎日の運動が推奨されている。このような経緯で開発されたLAWSプログラムは、本研究において下肢運動とウォーキングの両方へのアドヒアランスは、入院中で63%、自宅71%であった。先行研究では、アドヒアランス50%以上が実施可能性があると考えられており、本研究の結果により

LAWSは実施可能性の高いセルフエクササイズであることを示された。

LAWSプログラムのもう一つの特徴は、下肢運動とウォーキングの強度を簡単に理解できる3つのレベルに設定したことにある。また、自覚的運動強度（RPE）に基づいて、運動強度を調整するように指導した。このように簡単でかつ一人ひとりにあった運動内容としたことで、上記のようにアドヒアランスが良好であったのみならず、Acceptability of Intervention Measure（AIM本研究でのスコア=4.2）とFeasibility of Intervention Measure（FIM本研究でのスコア=4.2）尺度における評価で、患者にとって受け入れが良好で、実施可能性が高いと感じられていることが示された。

本研究の限界（limitation）に関しては、1つ目としてアウトカムとして身体機能の測定を実施していないため、LAWSプログラムによって身体機能の向上するかどうかについて評価できていない。2つ目は、アドヒアランスは患者報告による運動記録に基づいて測定しており、活動量計など客観的な方法は用いていないため、アドヒアランスを過小もしくは過大評価している可能性がある。3つ目は、フォローアップ期間が入院そして自宅でそれぞれ2週間程度と比較的短期間であり、長期的なアドヒアランスは評価できていない。4つ目は当初計画していた、アウトカムとCGAに基づく予備能力3つのカテゴリ（Fit / Pre-Frail / Frail）との関係については、現在検討中でこの報告書には含まれていない。これらの限界があるものの、本研究では、実際の診療で治療を受けている高齢がん患者に広く参加してもらうことに成功しており、得られた結果は日本の多くの臨床現場に外装可能性が高いと考える。

V 結 語

本研究において、LAWSプログラムは高齢がん患者が抗がん剤治療を受けながら行うセルフエクササイズとして実行可能性が高いことが示された。患者報告アウトカムに基づきLAWSの受け入れも良好であった。次のステップとしては、LAWSプログラムを当院の他のがん腫や治療を受ける高齢者にも拡大し、主治医がこの運動方法を患者に推奨するようしていきたいと考えている。このような取り組みを通してがん治療中そしてその後も運動を行う高齢者が増加し、身体機能そしてQOLの維持そして向上に貢献していきたい。

謝辞

本研究に参加頂いた患者さんそして自宅での運動を支援されたご家族、病棟で患者さんに運動の実施を促してもらった看護師さんにお礼を申し上げます。

【参考文献】

- 1) Mohile SG, Dale W, Somerfield MR et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2326–2347.
- 2) National Comprehensive Cancer Network. Older Adult Oncology (Version 1.2022). In.
- 3) Rockwood K, Silivius JL, Fox RA. Comprehensive geriatric assessment. Helping your elderly patients maintain functional well-being. *Postgrad Med* 1998; 103: 247–249, 254–248, 264.
- 4) Sun Q, Jiang X, Qin R et al. Sarcopenia among older patients with cancer: A scoping review of the literature. *J Geriatr Oncol* 2022; 13: 924–934.
- 5) Nishijima TF, Shimokawa M, Esaki T et al. A 10-Item Frailty Index Based on a Comprehensive Geriatric Assessment (FI-CGA-10) in Older Adults with Cancer: Development and Construct Validation. *Oncologist* 2021; 26: e1751–e1760.
- 6) Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 468–484.
- 7) Naito T, Mitsunaga S, Miura S et al. Feasibility of early multimodal interventions for elderly patients with advanced pancreatic and non-small-cell lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10: 73–83.
- 8) Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Human kinetics*, 1998.
- 9) Weiner BJ, Lewis CC, Stanick C et al. Psychometric assessment of three newly developed implementation outcome measures. *Implement Sci* 2017; 12: 108.
- 10) Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221–231.
- 11) Mohile SG, Epstein RM, Hurria A et al. Communication With Older Patients With Cancer Using Geriatric Assessment: A Cluster-Randomized Clinical Trial From the National Cancer Institute Community Oncology Research Program. *JAMA Oncol* 2020; 6: 196–204.
- 12) Mohile SG, Mohamed MR, Xu H et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet* 2021; 398: 1894–1904.
- 13) Loh KP, Kleckner IR, Lin PJ et al. Effects of a Home-based Exercise Program on Anxiety and Mood Disturbances in Older Adults with Cancer Receiving Chemotherapy. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 1005–1011.
- 14) Loh KP, Sanapala C, Watson EE et al. A single-arm pilot study of a mobile health exercise intervention (GO-EXCAP) in older patients with myeloid neoplasms. *Blood Adv* 2022; 6: 3850–3860.
- 15) Hile E, Neuhold R. Using frequency to bolus-dose resistance training for brief pre-operative windows in geriatric abdominopelvic cancers prehabilitation. *J Geriatr Oncol* 2022; 13: 747–753.
- 16) Bray NW, Smart RR, Jakobi JM, Jones GR. Exercise prescription to reverse frailty. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41: 1112–1116.